



①9 BUNDESREPUBLIK  
DEUTSCHLAND



DEUTSCHES  
PATENTAMT

⑫ Übersetzung der  
europäischen Patentschrift

⑧7 EP 0 633 013 B 1

⑩ DE 694 10 351 T 2

⑤1 Int. Cl.<sup>6</sup>:  
**A 61 J 1/00**  
B 65 D 81/24  
B 65 D 77/04

②1	Deutsches Aktenzeichen:	694 10 351.9
⑧6	PCT-Aktenzeichen:	PCT/JP94/00041
⑧6	Europäisches Aktenzeichen:	94 904 317.8
⑧7	PCT-Veröffentlichungs-Nr.:	WO 94/16663
⑧6	PCT-Anmeldetag:	14. 1. 94
⑧7	Veröffentlichungstag der PCT-Anmeldung:	4. 8. 94
⑧7	Erstveröffentlichung durch das EPA:	11. 1. 95
⑧7	Veröffentlichungstag der Patenterteilung beim EPA:	20. 5. 98
④7	Veröffentlichungstag im Patentblatt:	15. 10. 98

③0 Unionspriorität:  
9419/93                      22. 01. 93    JP

⑦3 Patentinhaber:  
Otsuka Pharmaceutical Factory, Inc., Naruto,  
Tokushima, JP

⑦4 Vertreter:  
HOFFMANN · EITLE, 81925 München

⑧4 Benannte Vertragsstaaten:  
AT, BE, CH, DE, DK, ES, FR, GB, GR, IE, IT, LI, LU, MC,  
NL, PT, SE

⑦2 Erfinder:  
INOUE, Fujio, Naruto-shi, Tokushima 772, JP;  
IZUMI, Masamitsu, Naruto-shi, Tokushima 772, JP;  
HAYASHI, Satoru, Itano-gun, Tokushima 771-02, JP

⑤4 AUFBEWAHRUNGSBEHÄLTER FÜR BIKARBONAT ENTHALTENDE, PULVERFÖRMIGE MEDIKAMENTE SOWIE VERFAHREN ZUM STABILISIEREN SOLCHER MEDIKAMENTE

Anmerkung: Innerhalb von neun Monaten nach der Bekanntmachung des Hinweises auf die Erteilung des europäischen Patents kann jedermann beim Europäischen Patentamt gegen das erteilte europäische Patent Einspruch einlegen. Der Einspruch ist schriftlich einzureichen und zu begründen. Er gilt erst als eingelegt, wenn die Einspruchsgebühr entrichtet worden ist (Art. 99 (1) Europäisches Patentübereinkommen).

Die Übersetzung ist gemäß Artikel II § 3 Abs. 1 IntPatÜG 1991 vom Patentinhaber eingereicht worden. Sie wurde vom Deutschen Patentamt inhaltlich nicht geprüft.

DE 694 10 351 T 2

DE 694 10 351 T 2

## B E S C H R E I B U N G

Die vorliegende Erfindung betrifft ein Verfahren zur Stabilisierung einer bicarbonathaltigen, pulverförmigen, pharmazeutischen Zubereitung, die vorliegende Erfindung betrifft insbesondere eine neues Verfahren zur Stabilisierung einer bicarbonathaltigen, pulverförmigen, pharmazeutischen Zubereitung, das die Lagerung der Zubereitung in einem Kunststoffbehältnis erlaubt, ohne dass Alterungs- und Abbauprozesse ablaufen, und das die Erreichung des Ziels der Carbonatzugabe erlaubt, ohne dass eine Beeinträchtigung der Zubereitung erfolgt, und eine Verpackungsform für eine solche bicarbonathaltige, pulverförmige, pharmazeutische Zubereitung.

Medikamente sind bis auf sehr wenige Ausnahmen, z.B. Natriumchlorid, anfällig für Alterungserscheinungen, die durch Wasser, Sauerstoff oder Licht hervorgerufen werden, so dass seit vielen Jahren Glasampullen für ihre Lagerung eingesetzt werden. Durch die jüngsten Fortschritte in der pharmazeutischen Wissenschaft, der Materialforschung, der Produktionstechnologie oder der Produktionsanlagen werden diese pharmazeutischen Behältnisse jedoch in immer grösserem Umfang durch Glas-Kunststoff- und Kunststoffbehältnisse (aus z.B. Polyolefinen, beispielsweise Polyethylen, Polypropylen, Ethylen-Vinylacetat-Copolymer, Polyethylenterephthalat, Polyvinylchlorid) ersetzt, die für das medizinische Personal einfach zu handhaben und nach Gebrauch leicht zu entsorgen sind, und die Anwendung, insbesondere solcher Kunststoffbehältnisse, nimmt in letzter Zeit schnell zu.

Im Gegensatz zu Glas sind jedoch Kunststoffe durchlässig für Gas und Feuchtigkeit und haben den Nachteil, dass Behältnisse, die aus diesen Kunststoffen hergestellt werden, nicht für alle Arten von Medikamenten verwendet werden können. In letzter Zeit wurden Materialien, die nahezu ebenso undurchlässig für Gas und Feuchtigkeit wie Glas sind, z.B. ein Laminatfilm, der mit einer durch Dampfabcheidung aufgetragenen Aluminiumschicht oder einer Aluminiumfolie überzogen ist, ein Laminatfilm, der mit einer durch Dampfabcheidung aufgetragenen Siliciummonoxidschicht überzogen ist, ein mehrschichtiger Film, der aus mehreren Materialien, wie z.B. Polyethylenterephthalat, Polyvinylalkohol, Polyvinylidenchlorid, Ethylen-Vinylalkohol-

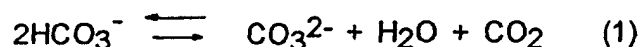
Copolymer besteht, entwickelt, und heute sind Kunststoffe mit einer Sauerstoffpermeabilitätsrate von nicht mehr als  $1,0 \text{ cm}^3/\text{m}^2 \cdot 24 \text{ Std.}/1 \text{ atm}$  und eine Feuchtigkeitpermeabilitätsrate von nicht mehr als  $1,0 \text{ g}/\text{m}^2 \cdot 24 \text{ Std.}/1 \text{ atm}$  auf dem Markt verfügbar und finden eine immer breiter werdende Nutzung und Anwendung.

Medikamente sind in ihrer Lieferform im allgemeinen stabil, wenn sie jedoch gelöst und Patienten verabreicht werden, können niedrige pH-Werte der Lösungen nicht nur Schädigungen des lokalen Gewebes am Applikationsort und systemische Störungen hervorrufen, sondern auch eine schlechte Absorption bewirken. Um diese Probleme zu vermeiden, wurde bisher eine Vielzahl pharmazeutischer Kunstgriffe durchgeführt. Nimmt man zur Verdeutlichung an, dass eine pharmazeutische Zubereitung eine stark saure, pulverförmige Substanz, wie z.B. ein Hydrochlorid oder einen sauren pulverförmigen Wirkstoff, dessen neutrales Salz instabil ist, enthält, so ist es üblich, den Wirkstoff mit einem Bicarbonat zu versetzen, um bei der Auflösung den geeigneten pH-Wert einzustellen oder den Wirkstoff in ein neutrales Salz umzuwandeln, das bei der Verabreichung leichter absorbiert werden kann.

Da ausserdem Wirkstoffe, die in Lösung instabil sind, z.B. bestimmte Antibiotika, in Pulverform vorliegen, diese Form aber im allgemeinen in wässrigen Lösungsmitteln schlecht löslich ist, wird ein Bicarbonat als Quelle für ein Kohlendioxidgas, das die Auflösung unterstützt, als Lösungsvermittler zugegeben.

Andererseits ist Natriumhydrogencarbonat als Alkalisierungsmittel in Dialyseflüssigkeiten für den Gebrauch in künstlichen Nieren enthalten, und aus Gründen der Gewährleistung einer einfachen Handhabung und der Reduzierung der Versandkosten werden solche flüssigen Zubereitungen zunehmend durch pulverförmige oder granulierten Zubereitungen ersetzt (z.B. JP-OSen H3-38527 und H3-74331).

Das Bicarbonat, das in derartigen pharmazeutischen Zusammensetzungen enthalten ist, setzt mit der Zeit Wasser und Kohlendioxidgas frei, aber es ist bekannt, dass sich in einem geschlossenen System ein Gleichgewicht zwischen Bicarbonat, Carbonat, Wasser und Kohlendioxid einstellt, wie in der folgenden Gleichung (1) gezeigt wird:



Wenn sich jedoch eine bicarbonathaltige, pulverförmige, pharmazeutische Zubereitung in einem Kunststoffbehälter (wie Polyolefinen, z.B. Po-

lyethylen, Polypropylen, Ethylen-Vinylacetat-Copolymer, Polyvinylchlorid) befindet, diffundieren das Kohlendioxidgas und das Wasser, die aus dem Bicarbonat freigesetzt werden, durch das Kunststoffbehältnis, das für Gas und Feuchtigkeit durchlässig ist. Im Ergebnis wird das Gleichgewicht der obigen Gleichung (1) nach rechts auf die Seite des Carbonats verschoben, so dass bei der Auflösung der Zubereitung zur Verabreichung, die eigentlichen Ziele der Bicarbonatzugabe, nämlich die Verfügbarkeit von  $\text{HCO}_3^-$ , die Neutralisierung des Wirkstoffs und die Lösungsvermittlung, nicht erreicht werden. Weiterhin wird eine Erhöhung des pH-Werts nach Zubereitung der Lösung beobachtet, die die Stabilität des Wirkstoffs beeinträchtigt.

Um eine pulverförmige, pharmazeutische Zubereitung, die einen durch die Absorption von Feuchtigkeit zur Zersetzung neigenden Wirkstoff und Bicarbonat enthält, und die in einem Kunststoffbehältnis aufbewahrt wird, vor der Zersetzung durch Feuchtigkeit zu schützen, könnte es in Erwägung gezogen werden, ein Trockenmittel ausserhalb des Kunststoffbehältnisses anzuordnen, und das Kunststoffbehältnis und das Trockenmittel mit einem Verpackungsmaterial mit bestimmten Eigenschaften, z.B. eine Sauerstoffpermeabilitätsrate von nicht mehr als  $1,0 \text{ cm}^3/\text{m}^2 \cdot 24 \text{ Std.}/1 \text{ atm}$  und einer Wasserpermeabilitätsrate von nicht mehr als  $1,0 \text{ g}/\text{m}^2 \cdot 24 \text{ Std.}/1 \text{ atm}$ , zu umhüllen, z.B. einem Laminatfilm, der eine durch Dampfabscheidung aufgebrachte Siliciumoxidschicht aufweist, einem mehrschichtigen Laminatfilm, der mehrere Materialien, wie z.B. Polyethylenterephthalat, Polyvinylalkohol, Polyvinylidenchlorid, Ethylen-Vinylalkohol-Copolymer, umfasst, oder einem Laminatfilm, der mit einer durch Dampfabscheidung aufgebrachten Aluminiumschicht oder einer Aluminiumfolie überzogen ist, welches Glas in der Undurchlässigkeit gleichkommt. In diesen Fällen treten jedoch immer noch Vorfälle ähnlich denen, wie bei einfach in Kunststoffbehältnisse abgefüllten bicarbonathaltigen, pulverförmigen Zubereitungen auf. Das Wasser und Kohlendioxidgas, die aus dem Bicarbonat freigesetzt werden, werden von dem zugefügten Trockenmittel adsorbiert, so dass das Gleichgewicht der oben angeführten Gleichung (1) unter Bildung von Carbonat nach rechts verschoben wird und demzufolge nach Auflösung in Wasser eine Anhebung des pH-Werts der Lösung verursacht wird.

Die vorliegende Erfindung stellt eine neue Technologie zur Verfügung, welche alle oben erwähnten Probleme, die mit der Bereitstellung einer bicarbonathaltigen, pulverförmigen, pharmazeutischen Zubereitung in einem Kunststoffbehältnis, das für Feuchtigkeit und Gas durchlässig ist, verbunden sind, durch Sicherstellung einer erhöhten Kohlendioxidkonzentration im



Behältnis, durch Ermöglichen des Entweichens von Feuchtigkeit in einem Ausmass, das die Qualität des Wirkstoffs nicht beeinträchtigt, und durch Hemmung der Zersetzung des Bicarbonats und Bildung des Carbonats um den Anstieg des pH-Werts nach der Auflösung zu unterdrücken, überwindet, und die eigentlichen Ziele des Carbonatzusatzes, nämlich die Verfügbarkeit des  $\text{HCO}_3^-$ , die Neutralisierung des Wirkstoffs und die Lösungsvermittlung zu erreichen ermöglicht, ohne dass eine Beeinträchtigung der Zubereitung erfolgt.

Im Zusammenhang mit der vorliegenden Erfindung wird ein Verfahren zur Stabilisierung einer bicarbonathaltigen, pulverförmigen Zubereitung zur Verfügung gestellt, die dadurch gekennzeichnet ist, dass die Anordnung der bicarbonathaltigen, pulverförmigen, pharmazeutischen Zubereitung in einem Kunststoffbehältnis, das für Gas und Feuchtigkeit durchlässig ist, mit mindestens einem der folgenden Verfahren kombiniert wird: Füllen eines Zwischenraums zwischen dem Kunststoffbehältnis und einer Verpackung mit Kohlendioxidgas, Einfüllen eines Kohlendioxid-freisetzenden deoxygenierenden Mittels in den genannten Zwischenraum, Einfüllen eines mittels Adsorption mit Kohlendioxidgas-gesättigten Trockenmittels, insbesondere ein Verfahren zur Stabilisierung einer bicarbonathaltigen, pulverförmigen, pharmazeutischen Zubereitung zur Dialyse.

Die vorliegende Erfindung stellt weiterhin ein Verfahren zur Verfügung, das nicht nur ein Kohlendioxid-freisetzendes deoxygenierendes Mittel, sondern auch ein Trockenmittel, in dem genannten Zwischenraum zwischen Behältnis und Verpackung, einsetzt, und das mit besonderem Vorteil für antibiotikahaltige, bicarbonathaltige, pulverförmige, pharmazeutische Zubereitungen anwendbar ist.

Weiterhin stellt die vorliegende Erfindung eine Verpackungsform zur Stabilisierung einer bicarbonathaltigen, pulverförmigen, pharmazeutischen Zubereitung zur Verfügung, die ein Kunststoffbehältnis, das feuchtigkeits- und gasdurchlässig ist und das an den Zweck der Aufbewahrung von bicarbonathaltigen, pulverförmigen, pharmazeutischen Zubereitungen angepasst ist, und eine Kunststoffverpackung umfasst, die dadurch gekennzeichnet sind, dass mindestens eines der folgenden Verfahren, ausgewählt aus der Gruppe, bestehend aus: Verfahren des Füllens des Zwischenraums zwischen genanntem Behältnis und Verpackung mit Kohlendioxidgas, Verfahren des Einsatzes eines Kohlendioxidgas-freisetzenden deoxygenierenden Mittels in den genannten Zwischenraum, und Verfahren des Einsatzes eines mittels Adsorption mit Koh-

lendioxidgas gesättigten Trockenmittels in diesen Zwischenraum, durchgeführt wird.

Das erfindungsgemässe Feuchtigkeits- und gasdurchlässige Kunststoffbehältnis für die Aufbewahrung einer bicarbonathaltigen, pulverförmigen, pharmazeutischen Zubereitung kann aus verschiedenen Materialien bestehen, die für Feuchtigkeit und Gas durchlässig sind, einschliesslich der folgenden Materialien, aber nicht beschränkt auf diese: Polyolefine, wie Polyethylen, Polypropylen, Ethylen- $\alpha$ -Olefin-Copolymere, Ethylen-Vinylacetat-Copolymer, Polyvinylchlorid, Polyamide, usw., einschliesslich Mehrschichtfilme, die solche Materialien in verschiedenen Kombinationen umfassen.

Die erfindungsgemässe feuchtigkeits- und gasundurchlässige Kunststoffverpackung schliesst unter anderem feuchtigkeits- und gasundurchlässige aluminiumlamierte Filme, laminierte Filme mit einer aufgedampften Aluminiumschicht oder Siliciummonoxidschicht, und Mehrschichtfilme, die solche Materialien, wie Polyethylenterephthalat, Polyvinylalkohol, Polyvinylidenchlorid, Ethylen-Vinylalkohol-Copolymer, in geeigneten Kombinationen umfassen, ein. Unter den verschiedenen, oben angeführten Materialien sind durchsichtige Materialien, durch welche der Inhalt des Behältnisses visuell geprüft werden kann, wie laminierte Filme mit einer aufgedampften Siliciummonoxidschicht, oder Mehrschichtfilme, die eine Kombination von Polyethylenterephthalat, Polyvinylalkohol, Polyvinylidenchlorid oder Ethylen-Vinylalkohol-Copolymer umfassen, bevorzugt.

Das in der vorliegenden Erfindung verwendete Bicarbonat schliesst Natriumhydrogencarbonat, Kaliumhydrogencarbonat, Ammoniumhydrogencarbonat und andere Bicarbonate ein. Als typische Beispiele der genannten bicarbonathaltigen, pulverförmigen, pharmazeutischen Zubereitung können verschiedene pulverförmige Zubereitungen zur Dialyse (pulverförmige Dialysezubereitungen für den Gebrauch in künstlichen Nieren und pulverförmige Zubereitungen für die Peritonealdialyse) und Antibiotikazubereitungen genannt werden.

Die Antibiotika, die als wirksame Bestandteile in den genannten antibiotikahaltigen pharmazeutischen Zubereitungen enthalten sind, können alle bekannten Antibiotika, wie Cephalosporin-Antibiotika, z.B. Natriumcefazolin, Natriumceftizoxim, Cefotiam-hydrochlorid, Cefmenoxim-hydrochlorid, Natriumcefacetril, Natriumcefamandol, Cefaloridin, Natriumcefotaxim, Natriumcefotetan, Natriumcefoperazon, Natriumcefsulodin, Natriumceftezol, Natriumcefpiramid, Natriumcefmetazol, Natriumcefuroxim, Ceftazidim, Penicillin-Antibiotika, wie Natriumampicillin, Natriumcarbenicillin, Natriumsulbenicillin, Natriumticarcillin, Natriumcloxacillin, Natriumpiperacillin, Monobac-

tam-Antibiotika, wie Natriumcarumonam, und Carbapenem-Antibiotika, wie Imipenem, sein.

In der vorliegenden Erfindung, die die Einführung des Kohlendioxidgases in den Zwischenraum zwischen dem genannten Behältnis, der die bicarbonathaltige, pulverförmige, pharmazeutische Zubereitung enthält, und der genannten Verpackung, das Einfüllen eines Kohlendioxid-freisetzenden deoxygenierenden Mittels in den genannten Zwischenraum, oder das Einfüllen eines mittels Adsorption mit Kohlendioxid gesättigten Trockenmittels in den genannten Zwischenraum umfasst, kann die Konzentration des Kohlendioxidgases im Behältnis auf einen geeigneten Wert eingestellt werden. Für die Stabilisierung einer hygroskopischen pharmazeutischen Zubereitung kann zusätzlich ein Trockenmittel in den genannten Zwischenraum eingefüllt werden, um einen noch grösseren stabilisierenden Effekt zu erzielen.

Das Füllen des Behältnisses mit Kohlendioxidgas kann mittels jeder beliebigen herkömmlichen Methode erfolgen. Zum Beispiel, wenn die genannte Verpackung verwendet wird, kann der Zwischenraum zwischen der Verpackung und dem Kunststoffbehältnis mit Kohlendioxidgas oder einer Gasmischung von Kohlendioxid und Stickstoff gefüllt werden. Wenn ein feuchtigkeits- und gasundurchlässiges Behältnis verwendet wird, kann das Behältnis mit Kohlendioxidgas oder der genannten Gasmischung in gleicher Weise gefüllt werden. In beiden Fällen ist es vorzuziehen, zuerst die Luft aus dem Behältnis zu evakuieren, d.h. vor dem genannten Einfüllen des Kohlendioxidgases.

Das erfindungsgemässe Kohlendioxidgas-freisetzende deoxygenierende Mittel kann jede Substanz sein, die sowohl deoxygenierende als auch Kohlendioxidgas-freisetzende Eigenschaften aufweist, aber vorzugsweise eine Substanz ist, die in der Lage ist, Sauerstoff aus dem genannten Zwischenraum zu entfernen und eine grosse Menge an Kohlendioxidgas freizusetzen. Solche deoxygenierenden Mittel schliessen Substanzen ein, die als grundlegenden aktiven Bestandteil mindestens einen, ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus Eisenpulver; reduzierenden anorganischen Salzen, wie Dithionite, Sulfite, Eisen(II)salze, Polyphenole, wie Hydrochinon, Catechol, reduzierenden mehrwertigen Alkohole, wie Ascorbinsäure, Erythorbinsäure und ihre Salze, enthalten. Die Dithionite absorbieren Sauerstoff in Anwesenheit von Wasser und reagieren gleichzeitig mit Bicarbonat oder Carbonat unter Bildung von Kohlendioxidgas. Die Mittel, die als Hauptbestandteile Natriumascorbat und Eisen(II)sulfat umfassen, absorbieren Sauerstoff und erzeugen Kohlendioxidgas in Anwesenheit von Wasser. Kommerziell erhältliche Produkte solcher Kohlendioxidgas-freisetzender, deoxygenierender Substanzen schliessen Age-

less G (registriertes Warenzeichen von Mitsubishi Gas Chemical) und Sendo-Hojizai (Keep-Fresh) Type C (Toppan Printing) und andere ein.

Das erfindungsgemässe, mit Kohlendioxidgas gesättigte Trockenmittel schliesst Silicagel, verschiedene Aluminiumsilicate, kristalline hydratisierte Alkali- oder Erdalkalimetallaluminiumsilicate und Zeolithe, die durch Adsorption mit Kohlendioxidgas gesättigt wurden, ein. Um das genannte Trockenmittel bis zur Sättigung Kohlendioxid adsorbieren zu lassen, lässt man das Trockenmittel in einer Kohlendioxidatmosphäre bei Raumtemperatur oder erniedrigter Temperatur, vorzugsweise nicht höher als 15°C, einige Stunden stehen. Wenn z.B. das kommerziell erhältliche Produkt Zeolum (registriertes Warenzeichen) A4 (Tosoh) der oben genannten Prozedur unterzogen wird, erhält man leicht das gewünschte mit Kohlendioxidgas gesättigte Trockenmittel. Zeolum (registriertes Warenzeichen) A3RG (Tosoh), welches ein vergleichsweise geringes Kohlendioxid-Adsorptionsvermögen aufweist, kann in der gleichen Weise mit Kohlendioxidgas gesättigt werden. Wenn das mit Kohlendioxidgas gesättigte Trockenmittel in den Zwischenraum zwischen Kunststoffbehältnis und Verpackung eingefüllt wird, wird Kohlendioxidgas von dem mit Kohlendioxidgas gesättigten Trockenmittel freigesetzt, so dass eine Kohlendioxidatmosphäre in dem Zwischenraum gebildet wird. Da ausserdem ein solches Trockenmittel eine höhere Adsorptionsaffinität für Wasserdampf als für Kohlendioxidgas hat, adsorbiert es nicht nur Feuchtigkeit und anhaftendes Wasser von der pulverförmigen, pharmazeutischen Zubereitung im Kunststoffbehältnis, sondern auch, in Abhängigkeit von den Bedingungen, das Wasser, welches durch Zersetzung des Bicarbonats oder aus anderen Gründen entstehen kann, so dass Kohlendioxidgas freigesetzt wird, und sich damit der Kohlendioxidpartialdruck innerhalb des Behältnisses erhöht und die Zersetzung des Bicarbonats gehemmt wird.

Es ist leicht zu verstehen, dass Zeolithe, die stark dehydratisierend wirken, in der vorliegenden Erfindung bevorzugt eingesetzt werden, wenn die relative Luftfeuchte im Behältnis 1 % bei 25°C nicht überschreiten darf.

In der vorliegenden Erfindung können ein mit Kohlendioxidgas gesättigtes Trockenmittel und ein deoxygenierendes Mittel, das Sauerstoff durch eine Oxidationsreaktion absorbiert, wie die genannten Eisenpulver, Dithionite, Sulfite, Eisen(II)salze, in Kombination eingesetzt werden. In diesem Fall, in dem ein Feuchtigkeit enthaltendes, selbstreagierendes, deoxygenierendes Mittel (z.B. Ageless Z von Mitsubishi Gas Chemical) als das genannte Deoxygenierungsmittel verwendet wird, können die Kohlendioxidkonzentration und der Feuchtigkeitsgehalt innerhalb des Behältnisses ausreichend stabil



gehalten werden, ohne eine Zersetzung der bicarbonathaltigen, pulverförmigen, pharmazeutischen Zubereitung zu bewirken.

In der vorliegenden Erfindung können ein Kohlendioxidgas freisetzendes, deoxygenierendes Mittel und ein Trockenmittel in Kombination eingesetzt werden. In diesem Fall ist der Einsatz eines Feuchtigkeit enthaltenden Kohlendioxidgas-freisetzenden deoxygenierenden Mittels besonders bevorzugt. Wenn ein solches Kohlendioxidgas-freisetzendes deoxygenierendes Mittel und ein Trockenmittel in Kombination eingesetzt werden, setzt das deoxygenierende Mittel Spuren von Wasser frei, so dass das Trockenmittel wegen der bevorzugten Adsorption dieser Spuren von Wasser an der Adsorption von Kohlendioxidgas gehindert wird, so dass das Kohlendioxidgas im Zwischenraum in einem geeigneten Konzentrationsbereich gehalten wird. Die Anwendung des genannten Kohlendioxid-freisetzenden deoxygenierenden Mittels ist auch von Vorteil, wenn die bicarbonathaltige, pulverförmige, pharmazeutische Zubereitung gegen oxidativen Abbau empfindlich ist.

Die vorliegende Erfindung erlaubt die Aufbewahrung einer bicarbonathaltigen, pulverförmigen, pharmazeutischen Zubereitung in einem Kunststoffbehältnis ohne Alterungs- und Zersetzungserscheinungen und die Erreichung des Ziels der Carbonatzugabe ohne eine Beeinträchtigung der Zubereitung.

Fig. 1 ist ein schematischer Querschnitt, der eine typische erfindungsgemäße Verpackungsform, wie sie in dem nachfolgend angeführten Beispiel 1 erhalten wird, darstellt.

In der Abbildung bezeichnen (1) die Kunststoffverpackung, (2) das Kunststoffbehältnis, (3) die bicarbonathaltige, pulverförmige, pharmazeutische Zubereitung und (4) das Kohlendioxidgas-freisetzende deoxygenierende Mittel.

Die folgenden Beispiele sollen die Erfindung im Detail verdeutlichen. Die folgenden Abkürzungen werden für die in den Beispielen verwendeten Materialien verwendet:

L-LDPE	lineares Polyethylen niedriger Dichte
KPET	Polyethylenterephthalat-beschichtetes Polyvinylidenchlorid
PVDC	Polyvinylidenchlorid

#### BEISPIEL 1

Ein aus L-LDPE (Dichte 0,920) hergestellter Beutel (175 µm Wandstärke, 50 x 50 mm) wurde mit 20 mg Natriumhydrogencarbonat und 100 mg Na-

triumchlorid gefüllt. Dann wurden dieser gefüllte Beutel und ein Stück des Kohlendioxidgas-freisetzenden oxygenierenden Mittels (Ageless G15, Mitsubishi Gas Chemical) in eine Laminatfilmverpackung aus KPET (15 µm) / PVDC (25 µm) / L-LDPE (30 µm) (Grösse 70 x 70 mm) untergebracht und heissversiegelt, wonach man ein wie in Fig. 1 dargestelltes erfindungsgemässes Behältnis erhält. Dieses Produkt wird für die Gruppe der Kohlendioxidgas-freisetzenden deoxygenierenden Mittel verwendet.

Auf die gleiche Art und Weise wurde ein L-LDPE-Beutel, der die genannten Substanzen enthält, hergestellt und im gleichen Verpackungsbeutel wie oben untergebracht. Danach wurde dieser mit einer Mischung aus 5 %, 10 % oder 20 % Kohlendioxidgas und der entsprechenden Menge Luft gefüllt und heissversiegelt. Dieses Behältnis wird für die kohlendioxidgefüllte Gruppe verwendet. Zur Kontrolle wird der gleiche L-LDPE-Beutel, der die gleichen Substanzen enthält und nicht in einem Verpackungsbeutel untergebracht ist, getestet. Dieser wird für die Kontrollgruppe verwendet.

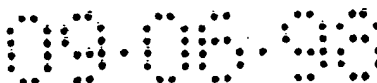
Die Proben der oben genannten CO<sub>2</sub>-freisetzenden deoxygenierende Mittel enthaltenden Gruppe, CO<sub>2</sub>-Gas-gefüllte Gruppe und Kontrollgruppe wurden bei 40°C und 75 % relativer Luftfeuchte aufbewahrt. Die Proben wurden unverzüglich nach der Herstellung und nach 1-, 2- und 3-monatiger Lagerung jeweils in 100 ml physiologischer Kochsalzlösung aufgelöst und der pH-Wert jeder Lösung gemessen. Die Ergebnisse sind in Tabelle 1 dargestellt.

TABELLE 1

Probengruppe	Direkt nach Herstellung	Lagerung bei 40°C und 75 % relativer Luftfeuchte		
		1 Monat	2 Monate	3 Monate
CO <sub>2</sub> -Gas freisetzende Deoxygenatorgruppe	8,02	8,05	8,02	8,03
CO <sub>2</sub> -Gas-gefüllte Gruppe				
CO <sub>2</sub> -Konzentration 5 %	8,02	8,05	8,07	8,04
CO <sub>2</sub> -Konzentration 10 %	8,02	8,03	8,02	8,05
CO <sub>2</sub> -Konzentration 20 %	8,04	8,03	8,05	8,02
Kontrolle	8,03	8,23	8,47	8,69

Jeder Wert ist der Mittelwert von n = 3

Aus Tabelle 1 wird ersichtlich, dass die Lösungen der Kohlendioxid-freisetzenden Deoxygenatorgruppe und der Kohlendioxidgas-gefüllten Gruppe keine pH-Werterhöhung zeigen, was verdeutlicht, dass die erfindungsgemässe



Verwendung der Kohlendioxid-freisetzen den deoxygenierenden Mittel und die erfindungsgemässe Anwendung eine Kohlendioxidgasfüllung die Zersetzung des Bicarbonats in dem Kunststoffbehältnis hemmen.

Obwohl in diesem Beispiel ein Pulvergemisch aus Natriumhydrogencarbonat und Natriumchlorid als bicarbonathaltige, pulverförmige, pharmazeutische Zubereitung eingesetzt wurde, kann die in diesem Beispiel beschriebene, erfindungsgemässe Methode vorteilhaft auf jede andere pulverförmige Zubereitung, die verschiedene Arten von Elektrolyten, ausser Natriumchlorid in Verbindung mit Natriumhydrogencarbonat, z.B. pulverförmige Dialysatzubereitungen, umfasst, angewendet werden.

#### BEISPIEL 2

Ein Laminatfilmbeutel aus KPET (15  $\mu$ m)/PVDC (25  $\mu$ m)/L-LDPE (30  $\mu$ m) (Grösse 90 x 90 mm) wurde mit 20 mg Natriumhydrogencarbonat und 100 mg Natriumchlorid gefüllt. Danach wurde dieser Beutel mit einer Mischung aus 5 %, 10 % oder 20 % Kohlendioxidgas und der entsprechenden Menge Luft gefüllt und heissversiegelt, um eine erfindungsgemässe Verpackung zu erhalten.

Die obige Verpackung wurde bei 40°C und 75 % relativer Luftfeuchte aufbewahrt und unverzüglich nach der Herstellung und nach ein 1-, 2- und 3-monatiger Lagerung jeweils in 100 ml physiologischer Kochsalzlösung aufgelöst und der pH-Wert jeder Lösung gemessen.

Im Ergebnis war die Lösung der obigen Verpackung ebenso stabil wie die der CO<sub>2</sub>-gefüllten Probengruppe des Beispiels 1. Ausserdem waren das in diesem Beispiel beschriebene Verfahren und die in diesem Beispiel beschriebene Verpackung für Dialysatzubereitungen geeignet.

#### BEISPIEL 3

Eine pharmazeutische Zubereitung (nachfolgend als Medikament A bezeichnet), die 1 g (physiologische Wirksamkeit) eines kristallinen Cefalexinpulvers (nachfolgend als CEX bezeichnet), ein Cephem-Antibiotikum, und 20 mg Natriumhydrogencarbonat umfasst, wurde für das folgende Experiment verwendet.

Medikament A wurde in ein Glasfläschchen (Durchmesser 26 mm, Nichiden Rika Glass), das mit einem Butylkautschukstopfen und einem Aluminiumband verschlossen wurde, gefüllt (Probe 1, Kontrolle).

Dann wurde Medikament A in einen Beutel (175  $\mu$ m Wandstärke, 50 x 50 mm) aus L-LDPE (Dichte 0,920) gefüllt und der gefüllte Beutel wurde in einem Laminatfilmverpackungsbeutel aus KPET (15  $\mu$ m)/PVDC (50  $\mu$ m)/L-LDPE (50  $\mu$ m) (Grösse 70 x 70 mm) untergebracht und heissversiegelt (Probe 2,

Vergleichsbeispiel). Die folgenden Proben wurden auf die gleiche Art und Weise, mit der Ausnahme, dass 6 g Silicagel (Fuji Gel Industry) vor dem Heissversiegeln eingefüllt wurden (Probe 3, Vergleichsbeispiel), 2 g Zeolith (Zeolum A4, Tosoh) vor dem Heissversiegeln eingefüllt wurden (Probe 4, Vergleichsbeispiel), 2 g mit Kohlendioxidgas gesättigtes Zeolith (Zeolum A3RG, Tosoh) eingefüllt wurden (Probe 5, erfindungsgemäss), 2 g Zeolith (Zeolum A3RG, Tosoh) und ein Stück eines CO<sub>2</sub>-Gas-freisetzenden deoxygenierenden Mittels (Ageless G20, Mitsubishi Gas Chemical) eingefüllt wurden (Probe 6, erfindungsgemäss) und 2 g Zeolith (Zeolum A4, Tosoh) und ein Stück eines CO<sub>2</sub>-Gas-freisetzenden deoxygenierenden Mittels (Ageless G20, ditto) eingefüllt wurden (Probe 7, erfindungsgemäss) hergestellt.

Die obigen Proben wurden bei 40°C und einer relativen Luftfeuchte von 75 % gelagert.

In einem Vorversuch, in dem die entsprechenden Proben bei 40°C und einer relativen Luftfeuchte von 75 % gelagert worden waren, wurden nach 2-monatiger Lagerung bei 40°C/75 % Luftfeuchte pH-Werterhöhungen beobachtet. Auf der Grundlage dieses Ergebnisses wurden die Proben vor Beginn der Lagerung und nach 3-monatiger Lagerung auf den pH-Wert des Medikaments A (gelöst in 100 ml physiologischer Kochsalzlösung) auf Wassergehalt, physiologische Wirksamkeit (berechnet auf wasserfreier Basis), Kohlendioxidkonzentration im Beutel und Aussehen (Farbe) untersucht.

Die Ergebnisse sind in Tabelle 2 gezeigt.

TABELLE 2

Nr.	Behältnis	Trockenmittel	CO <sub>2</sub> -freisetzender Deoxygenator
1	Glasfläschchen + Gummistopfen	---	---
2	Kunststoffbeutel + Laminatfilmverpackung	---	---
3	Kunststoffbeutel + Laminatfilmverpackung	Silicagel, 6 g	---
3	Kunststoffbeutel + Laminatfilmverpackung	Zeolum A4, 2 g	---
5	Kunststoffbeutel + Laminatfilmverpackung	Zeolum A3RG*, 2 g	---
6	Kunststoffbeutel + Laminatfilmverpackung	Zeolum A3RG, 2 g	Ageless G20
7	Kunststoffbeutel + Laminatfilmverpackung	Zeolum A4, 2 g	Ageless G20

Zeolum A3RG\* in Probe Nr. 5 in Tabelle 2 wurde vor der Verwendung mit Kohlendioxidgas gesättigt.

FORTSETZUNG TABELLE 2

Nr.	Vor Lagerung				
	pH	Feuchtigkeitsgehalt (%)	Antibiotische Wirksamkeit [ $\mu$ g (Wirksamkeit)/mg]	CO <sub>2</sub> -Konzentration (ppm)	Aussehen
1	7,24	4,35	994	291	weiss
2	7,28	4,27	1018	275	weiss
3	7,32	4,11	1001	230	weiss
4	7,30	4,24	1031	0	weiss
5	7,31	4,18	992	254	weiss
6	7,26	4,20	1007	2825	weiss
7	7,25	4,21	1012	0	weiss

Nr.	Nach 3-monatiger Lagerung bei 40°C/75 % RF				
	pH	Feuchtigkeitsgehalt (%)	Antibiotische Wirksamkeit [ $\mu$ g (Wirksamkeit)/mg]	CO <sub>2</sub> -Konzentration (ppm)	Aussehen
1	7,26	4,34	998	2141	weiss
2	6,35	5,15	723	2180	blassgelb
3	7,80	4,15	1009	824	weiss
4	8,02	4,18	1002	0	weiss
5	7,43	4,14	1015	1521	weiss
6	7,18	4,22	999	9891	weiss
7	7,23	4,15	1002	7368	weiss

Eine Kombination eines L-LDPE-Behältnisses mit einer Laminatfilmverpackung in Probe 2 (Vergleichsbeispiel), die weder ein Trockenmittel noch ein Kohlendioxid-freisetzendes deoxygenierendes Mittel enthält, wurde durch die äussere Feuchtigkeit beeinträchtigt, so dass eine Abnahme der antibiotischen Wirksamkeit und eine Änderung des Aussehens beobachtet wurden. Der pH-Wert war deutlich erniedrigt, die Erniedrigung wurde auf Zersetzungsprodukte des CEX zurückgeführt.

Probe 3 (Vergleichsbeispiel), die Silicagel, das kein starkes Trockenmittel ist, enthielt, zeigte keinen Verlust von antibiotischer Wirksamkeit und keinen Anstieg des Feuchtigkeitsgehalts, das CEX nicht sehr hygroskopisch ist. Der pH-Wert seiner Lösung zeigte jedoch einen Anstieg von 0,5 verglichen zum Wert vor der Lagerung. Die Ursache dieses Anstiegs liegt

darin, dass aufgrund der Adsorption von Feuchtigkeit durch das Trockenmittel das Natriumhydrogencarbonat teilweise in Natriumcarbonat zerfällt.

Probe 4 (Vergleichsbeispiel), in der Zeolum A4, ein leistungsfähiges Trockenmittel, verwendet wurde, zeigte keine Abnahme der physiologischen Wirksamkeit, aber aufgrund der merklichen Adsorption von Kohlendioxidgas durch das Trockenmittel, überstieg der pH-Wert nach 3-monatiger Lagerung 8, ein Anstieg von etwa 0,7. Dieses Ergebnis verdeutlicht, dass der Einsatz eines leistungsfähigen Trockenmittels allein für die Stabilisierung von Antibiotikapulvern nicht ausreichend ist.

Andererseits zeigen die erfindungsgemässen Proben 5, 6 und 7 Ergebnisse für die Wirksamkeit, den Feuchtigkeitsgehalt und den pH-Wert, die mit denen der Probe 1 (Kontrolle), in der ein Glasfläschchen, das gewöhnlich für die Aufbewahrung von Antibiotika verwendet wird, eingesetzt wurde, vergleichbar sind.

Probe 5, in der das in geringem Masse  $\text{CO}_2$  adsorbierende Zeolum A3RG vor der Verwendung mit Kohlendioxidgas gesättigt wurde, zeigte eine geringere Änderung des pH-Werts und keinen merklichen Unterschied in der Kohlendioxidkonzentration, verglichen mit Probe 1.

Andererseits zeigten Probe 6 und Probe 7, in denen ein  $\text{CO}_2$ -freisetzendes deoxygenierendes Mittel verwendet wurde, eine geringfügig höhere  $\text{CO}_2$ -Konzentration als Probe 1 und Probe 5, jedoch keine signifikanten Änderungen der Wirksamkeit, des Feuchtigkeitsgehalts und des pH-Werts.

Folglich kann die bicarbonathaltige, pharmazeutische Zubereitung in einem Kunststoffbehältnis ohne Alterungs- und Abbauerscheinungen der/des Wirkstoffe(s) und ohne Bildung von Carbonat aus Bicarbonat gelagert werden, wenn eine feuchtigkeits- und gasundurchlässige Verpackung, ein Trockenmittel und ein Kohlendioxidgas-freisetzendes deoxygenierendes Mittel verwendet werden.

Das Verfahren der vorliegenden Erfindung zur Stabilisierung einer bicarbonathaltigen, pulverförmigen, pharmazeutischen Zubereitung sichert eine erhöhte Kohlendioxidkonzentration im Behältnis, verhindert mit hoher Effektivität die Alterung und den Abbau des Medikaments über einen langen Zeitraum, und hilft, die Ziele des Bicarbonateinsatzes, nämlich die Verfügbarkeit von  $\text{HCO}_3^-$ , die Neutralisation des Wirkstoffs und die Lösungsvermittlung, zu erreichen.

Weiterhin ermöglicht die Erfindung, Behältnisse für solche stabilisierten bicarbonathaltigen, pulverförmigen, pharmazeutischen Zubereitungen zur Verfügung zu stellen.

## P A T E N T A N S P R Ü C H E

1. Verfahren zur Stabilisierung einer bicarbonathaltigen, pulverförmigen, pharmazeutischen Zubereitung, dadurch gekennzeichnet, dass die bicarbonathaltige, pulverförmige, pharmazeutische Zubereitung in ein feuchtigkeits- und gasdurchlässiges Kunststoffbehältnis gefüllt wird, das gefüllte Behältnis in eine feuchtigkeits- und gasundurchlässige Kunststoffverpackung verpackt wird, und mindestens ein Verfahren, ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus einem Verfahren, bei dem der Zwischenraum zwischen genanntem Behältnis und Verpackung mit Kohlendioxidgas gefüllt wird, einem Verfahren, bei dem eine Kohlendioxid-freisetzende deoxygenierende Substanz in den genannten Zwischenraum eingebracht wird und ein Verfahren, bei dem ein vorher mittels Adsorption mit Kohlendioxid gesättigtes Trockenmittel in den genannten Zwischenraum eingebracht wird, durchgeführt wird.

2. Verfahren gemäss Anspruch 1, worin die Kohlendioxidgas-freisetzende deoxygenierende Substanz und das Trockenmittel gemeinsam in den Zwischenraum zwischen genanntem Behältnis und Verpackung eingebracht werden.

3. Verfahren gemäss Anspruch 1, worin die bicarbonathaltige, pulverförmige, pharmazeutische Zubereitung eine pulverförmige Dialysatzubereitung ist.

4. Verfahren gemäss einem der Ansprüche 1 oder 2, worin die bicarbonathaltige, pulverförmige, pharmazeutische Zubereitung eine antibiotikahaltige Zubereitung ist.

5. Verpackungsform zum Schutz einer stabilisierten, bicarbonathaltigen, pulverförmigen, pharmazeutischen Zubereitung, worin die genannte Verpackungsform (1) ein feuchtigkeits- und gasdurchlässiges Kunststoffbehältnis, das die bicarbonathaltige, pulverförmige, pharmazeutische Zubereitung enthält, (2) eine feuchtigkeits- und gasundurchlässige Kunststoffverpackung, die das Behältnis umhüllt, und (3) mindestens ein Mittel, ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus einem Kohlendioxidgas, einer Kohlendioxid-freisetzenden deoxygenierenden Substanz und einem vorher durch Adsorption mit einem Kohlendioxidgas-gesättigten Trockenmittel, wobei das ge-

nannte Mittel in den Zwischenraum zwischen genanntem Behältnis und Verpackung eingebracht ist, umfasst.

6. Verpackungsform gemäss Anspruch 5, worin die Kohlendioxidgas-freisetzende deoxygenierende Substanz und das Trockenmittel gemeinsam in den Zwischenraum zwischen genanntem Behältnis und Verpackung eingebracht sind.



09.06.98

EP-Anmeldung Nr. 94 904 317.8

62 598 n4/wa

1/1

FIG.1

